



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2009

Systemische Sklerose: Zielkriterien der Behandlung

Maurer, B ; Walder, M ; Gay, R E ; Gay, S ; Distler, O

Abstract: Die systemische Sklerose (SSc) ist eine Multisystemfibrose mit weltweitem Vorkommen und hoher Morbidität und Mortalität. Charakteristika der Erkrankung sind ausgedehnte Vaskulopathie, Entzündung, Autoimmunität und Fibrose. Therapieerfolge der letzten Jahre beinhalten im Wesentlichen ein besseres Management von Organkomplikationen. Bis heute gibt es jedoch keine zugelassene spezifische Therapie, die das Fortschreiten der Erkrankung verhindern oder auch nur verlangsamen kann. Konventionelle DMARDs („disease-modifying antirheumatic drugs“) haben keinen substanziellen Einfluss auf den Erkrankungsverlauf und verlängern das Gesamtüberleben nicht. Aufgrund molekularbiologischer Studien und verschiedener Tiermodelle konnten in den letzten Jahren Schlüsselmoleküle der Pathogenese von Fibrose und Vaskulopathie in SSc identifiziert werden. Vor diesem Hintergrund müssen nun Zielkriterien der Behandlung neu überdacht und definiert werden. In diesem Artikel werden mit Bezug auf pulmonal-arterielle Hypertonie, Lungenfibrose und Haut-/Systemfibrose aktuelle und künftige Therapiekonzepte, Ziele der Behandlung und Erfassung/Bewertung von Verlaufsparametern diskutiert. **Schlüsselwörter:** Systemische Sklerose - Organkomplikationen - Pulmonal-arterielle Hypertonie - Lungenfibrose - Hautfibrose - Zielsetzungen der Therapie

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00393-008-0362-x>

Other titles: Systemic sclerosis: objectives for the treatment

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-17501>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Maurer, B; Walder, M; Gay, R E; Gay, S; Distler, O (2009). Systemische Sklerose: Zielkriterien der Behandlung. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 68(1):37-43.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00393-008-0362-x>

Zielkriterien in der Behandlung der Systemischen Sklerose

Objectives for the treatment of systemic sclerosis

Britta Maurer¹, Marcel Walder², Renate E. Gay¹, Steffen Gay¹, Oliver Distler^{1,2}

¹Zentrum für Experimentelle Rheumatologie und Zentrum für Integrative
Humanphysiologie, ²Rheumaklinik, Universität Zürich, Schweiz

Korrespondenzadresse:

PD Dr. O. Distler

Rheumaklinik und Zentrum für Experimentelle Rheumatologie

Universitätsspital Zürich

Gloriastr. 25

8091 Zürich, Schweiz

Tel: ++41-44-255-2977, FAX: ++41-44-255-4170

E-Mail: oliver.distler@usz.ch

Zusammenfassung

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine Multisystemfibrose mit weltweitem Vorkommen und hoher Morbidität und Mortalität. Charakteristika der Erkrankung sind ausgedehnte Vaskulopathie, Entzündung, Autoimmunität und Fibrose. Therapieerfolge der letzten Jahre beinhalten im Wesentlichen ein besseres Management von Organkomplikationen. Bis heute gibt es jedoch keine zugelassene spezifische Therapie, die das Fortschreiten der Erkrankung verhindern oder auch nur verlangsamen kann. Konventionelle DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) haben keinen substantiellen Einfluss auf den Erkrankungsverlauf und verlängern das Gesamtüberleben nicht. Aufgrund molekularbiologischer Studien und verschiedener Tiermodelle konnten in den letzten Jahren Schlüsselmoleküle der Pathogenese von Fibrose und Vaskulopathie in SSc identifiziert werden. Vor diesem Hintergrund müssen nun Zielkriterien der Behandlung neu überdacht und definiert werden. In diesem Artikel werden wir mit Bezug auf pulmonal-arterielle Hypertonie, Lungenfibrose und Haut-/Systemfibrose aktuelle und künftige Therapiekonzepte, Ziele der Behandlung und der Erfassung/Bewertung von Verlaufsparametern diskutieren.

Systemische Sklerose – Organkomplikationen: PAH, LF, Hautfibrose – Zielsetzungen der Therapie

Abstract

Systemic sclerosis (SSc) is a multi-systemic fibrotic disorder with worldwide distribution and high morbidity and mortality. Characteristic features of this disease are widespread vasculopathy, inflammation, autoimmunity, and fibrosis. The better clinical outcome during the past years is mainly due to a better management of organ complications. To date, there is no approved specific therapy to prevent or slow down the overall progression of the disease. So far, conventional DMARDs had no major impact on the disease course and did not prolong survival. Based on recent studies of molecular pathomechanisms and various animal models, key molecules of fibrogenesis and vasculopathy in SSc could be identified. Therefore, to date, we have to reconsider and redefine the objectives of our treatment strategies. In this article,

we discuss current and future therapeutic concepts as well as the objectives of new treatment strategies and of the evaluation of diagnostic tools with respect to pulmonary arterial hypertension, lung fibrosis and skin/systemic fibrosis.

Systemic sclerosis – organ complications: PAH, LF, skin fibrosis – therapeutic objectives

Pathogenetische Charakteristika der systemischen Sklerose (SSc) sind ausgedehnte Vaskulopathie, Entzündung, Autoimmunität und Fibrose (Fig. 1). Trotz einer leichten Prognoseverbesserung beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate für SSc-Patienten gegenwärtig immer noch nur ca. 54-66%. Während bis Anfang der 90er Jahre die SSc-assoziierte renale Krise die häufigste Todesursache war, stehen seither die Lungenkomplikationen pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) und Lungenfibrose (LF) mit insgesamt 60% an erster Stelle der SSc-assoziierten Todesursachen [1]. Im Folgenden werden wir daher auf die Behandlungsoptionen für PAH und LF sowie auf die Systemfibrose/Hautfibrose fokussieren.

1. Gegenwärtige Therapiekonzepte

1.1 Pulmonal-arterielle Hypertonie

Die limitiert-kutane Form der SSc ist oft durch eine ausgeprägte Vaskulopathie gekennzeichnet, daher tritt auch eine pulmonale Vaskulopathie in Form einer PAH bei diesem SSc-Subtyp häufiger auf. Echo-/Rechtsherzkatheter-Studien dokumentieren, dass ca. 8-12% der SSc-Patienten eine PAH mit aggressiv-progressivem Verlauf entwickeln [2]. Rechtsherzüberlastung mit stark reduzierter körperlicher Belastbarkeit, Dyspnoe und Arrhythmien sind die Folgen. Histologisch ist die PAH durch eine Intimaproliferation der Pulmonalarterien bis hin zum fast völligen Verschluss des Lumens gekennzeichnet. Die Diagnosestellung erfolgt mittels Rechtsherzkatheter. Diagnosekriterien sind ein PAP (pulmonary artery pressure) >25 mmHg in Ruhe oder >30 mmHg bei Belastung mit einem PCWP (pulmonary capillary wedge pressure) <15 mmHg [3].

Bis vor kurzem war die Diagnose PAH infaust, da viele Patienten innerhalb von 5 Jahren, oft sogar bereits innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung verstarben [4]. Die Zulassung vasoaktiver Substanzen zur Therapie der PAH hat zu einer Verbesserung der Lebensqualität und vermutlich auch des Überlebens der Patienten geführt [5]. Die gegenwärtige PAH-Therapie umfasst drei Substanzgruppen: Prostanoiden (Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil), Phosphodiesteraseinhibitoren (Sildenafil) und Endothelinrezeptorantagonisten (Bosentan, Sitaxentan, Ambrisentan). Endothelin ist ein Schlüsselmolekül der pulmonal-arteriellen Vaskulopathie. Durch Bindung an den Endothelin A- (ET_A) und -B-Rezeptor (ET_B) auf glatten Muskelzellen der Pulmonalarterien übt es vasokonstriktische und proliferative Effekte aus. Für die Endothelinrezeptorantagonisten spricht neben

ihrer relativ geringen Nebenwirkungsrate die Möglichkeit der oralen Applikation. Zwei erst kürzlich publizierte Studien sind besonders erwähnenswert. Die EARLY-Studie, eine placebokontrollierte, multizentrische Doppelblindstudie, untersuchte, ob auch Patienten mit weniger fortgeschrittener Erkrankung (WHO Functional Class II) von einer Therapie profitieren [6]. Nach einer Beobachtungszeit von 6 Monaten konnte eine signifikante Abnahme des pulmonalen Gefässwiderstandes sowie ein Trend zu einer Verbesserung der 6-MWD (6-min walk distance) dokumentiert werden. Ein weiteres Argument für eine frühe Behandlung war auch die rasche Verschlechterung des Zustands der Patienten in der Placebogruppe.

Eine zweite kürzlich veröffentlichte, ebenfalls prospektive, randomisierte, multizentrische Studie verglich in einem offenen Studiendesign den selektiven ETRA-Antagonisten Sitaxentan mit dem nicht-selektiven ETRA/B-Antagonisten Bosentan bzgl. Gesamtüberleben, klinischer Verschlechterung, Sicherheit und Effektivität [7]. Obwohl theoretisch ETRA und ETRB Vasokonstriktion und Proliferation glatter Muskelzellen in Gefässen bewirken, wird dies wahrscheinlich dadurch aufgewogen, dass ETRB in Endothelzellen die Sekretion von Nitritoxid und Prostacyclin fördert. Daher besteht ein Interesse an selektiven ETRA-Inhibitoren in der Therapie der PAH. Die einjährige Verlaufsstudie zeigte mit 96% für Sitaxentan und 88% für Bosentan vergleichbare Zahlen bzgl. des Gesamtüberlebens. Das Risiko für eine klinische Verschlechterung war mit 34% für Sitaxentan und 40% für Bosentan ebenfalls ähnlich, jedoch zeigte Sitaxentan eine geringere Rate an Nebenwirkungen und ein geringeres Risiko für einen Therapieabbruch als Bosentan. Interessant war auch die Subgruppenanalyse. Im Gegensatz zu Patienten mit idiopathischer PAH oder PAH infolge eines kongenitalen Herzfehlers zeigten sich für Patienten mit PAH infolge einer SSc behandlungsabhängige Unterschiede im Gesamtüberleben: 96% für Sitaxentan, 80% für Bosentan. Ähnliche Prozentzahlen waren für Bosentan für diese spezielle Patientengruppe auch schon durch andere Studien belegt worden [8]. Diese Ergebnisse liessen die Schlussfolgerung zu, dass die selektive Blockade des ETRA mit Sitaxentan für diese Patienten von grösserem Vorteil ist als die Behandlung mit dem nichtselektiven Rezeptorblocker Bosentan. Dies ist allerdings derzeit ohne weitere Studien noch als hypothetisch zu betrachten, da die Subgruppenanalyse aufgrund ihres Post-hoc-Charakters, der geringen Patientenzahl sowie des offenen Studiendesigns in ihrer Aussagekraft limitiert war.

1.2 Lungenfibrose

Vierzig Prozent der Patienten mit SSc weisen Zeichen einer restriktiven Ventilationsstörung auf. Während Patienten mit einer nur leichten Einschränkung der FVC (forced vital capacity) von 60-70% oft über Jahre stabil bleiben, haben Patienten mit einer FVC <50% eine sehr schlechte Prognose. Zweiundvierzig Prozent dieser Patienten versterben innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung der SSc im Rahmen der SSc-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung [9]. Die Diagnose basiert auf Lungenfunktionstests (DLCO=diffusion capacity for carbon monoxide, FVC, TLC=total lung capacity) und radiologischen Befunden.

In Anbetracht der Häufigkeit dieser Komplikation sowie der schlechten Prognose besteht ein grosser Therapiebedarf. Von den konventionellen DMARDs wurde nur für Cyclophosphamid in retrospektiven Studien eine Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung oder sogar eine Konservierung des gegenwärtigen Zustandes postuliert [11, 12]. Dies war der Hintergrund für die Initiierung der Scleroderma Lung Study, einer prospektiven, doppel-blinden, placebokontrollierten Studie, an der 13 Zentren teilnahmen und 158 SSc-Patienten mit symptomatischer interstitieller Lungenerkrankung und aktiver Alveolitis eingeschlossen wurden [13]. Der primäre Endpunkt der Studie war die FVC nach 12 Monaten mit einer Nachbeobachtungszeit von einem weiteren Jahr nach Behandlungsende. Die Therapie mit oralem Cyclophosphamid zeigte eine signifikante, aber nur 2.5%-ige Verbesserung der FVC im Vergleich zu Placebo. Weitere positive Effekte wurden für den Hautscore, den Allgemeinzustand und Dyspnoe dokumentiert. Die Ergebnisse der Nachfolge-Studie für die 12 Monate nach dem Stop der Therapie mit Cyclophosphamid zeigten jedoch, dass die bereits geringen Effekte weiter nachlassen [14], so dass nach 24 Monaten nur noch eine subjektive Verbesserung der Dyspnoe, nicht aber der objektiven Lungenfunktion oder des Hautscores nachzuweisen war. Da eine Behandlung mit (oralem) Cyclophosphamid aufgrund der kumulativen Toxizität keine Dauertherapie darstellen kann, fehlt derzeit eine langfristig effektive medikamentöse Therapie für Patienten mit Lungenfibrose. Eine weitere Therapieoption für einzelne Patienten stellt die Lungentransplantation dar [15]. Auch wenn Langzeitberichte noch fehlen, scheinen SSc-Patienten kein höheres therapieassoziiertes Mortalitätsrisiko und keine schlechtere Prognose zu haben als Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose oder idiopathischer PAH.

1.3 Haut-/Systemfibrose

Die Hautfibrose ist ein Hauptkriterium der SSc. Nach dem Ausmass der Hautbeteiligung werden zwei Subtypen unterschieden, die limitiert-kutane Form, bei der die Fibrose auf die Extremitäten distal der Ellbogen bzw. Knie beschränkt bleibt, und die diffus-kutane Form, bei der sich die Fibrose auch auf die Oberarme/Oberschenkel und den Körperstamm ausbreitet. Bei der limitiert-kutanen Form stehen oft vaskuläre Veränderungen im Vordergrund, innere Organe sind mit Ausnahme der PAH seltener betroffen. Beim diffus-kutanen Subtyp ist eine rasch progressive Fibrose mit früher Beteiligung innerer Organe charakteristisch [16]. In dieser Subgruppe scheint das Ausmass der Hautbeteiligung mit dem Ausmass der Beteiligung innerer Organe und der Prognose zu korrelieren [17]. In einem frühen Stadium liegt der Hautdickenzunahme die vermehrte Ablagerung extrazellulärer Matrixproteine sowie eine Ödembildung durch Mikrovaskulopathie und Entzündung zugrunde. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zur Induration und postentzündlichen Adhäsion an die Subkutis. Im Endstadium wird die Haut atrophisch, bleibt aber weiter fest mit der Subcutis verbunden. Die Beurteilung der Hautfibrose erfolgt mit dem modifizierten Rodnan Skin Score (mRSS) als wichtigste validierte Messmethode der Hautdicke [18].

Therapieansätze mit konventionellen DMARDs konnten mit Ausnahme von leichten Effekten für Cyclophosphamid keine wesentliche Verbesserung des mRSS erzielen. Für Methotrexat existieren Hinweise auf eine mögliche diskrete Wirkung auf die Hautfibrose. Die autologe Stammzelltransplantation nach Hochdosis-Cyclophosphamid könnte für den individuellen Patienten eine weitere mögliche Therapiealternative darstellen [19]. Kontrollierte Studien werden derzeit in den USA und Europa durchgeführt. Obwohl durch eine sorgfältige Auswahl der Patienten die therapieassoziierte Mortalität in den letzten Jahren gesenkt werden konnte, ist sie mit ca. 10% immer noch höher als bei hämatologischen Krankheitsbildern. Daher sollte diese Therapiemodalität nur in speziellen Zentren für ausgesuchte Hochrisiko-Patienten zur Anwendung kommen und im Rahmen der erwähnten Studien durchgeführt werden. Der Benefit der Therapie liegt bislang v. a. in einer Verbesserung des mRSS und damit verbundener Gelenkkontraktionen, wohingegen hinsichtlich der Beteiligung innerer Organe maximal eine Bewahrung des Status quo berichtet wird. Unklar ist auch, ob die beobachteten Effekte der Hochdosistherapie mit Cyclophosphamid oder der Stammzelltransplantation selbst zuzuschreiben sind.

Weitere Therapieansätze wie z. B. das antifibrotische Hormon Relaxin [20] oder das Antibiotikum Minocyclin [21] zeigten keine positiven Effekte hinsichtlich der Fibrose in kontrollierten Studien. Die Anwendung von Relaxin wurde darüber hinaus durch eine relevante Nephrotoxizität beeinträchtigt. Somit gibt es derzeit keine etablierte antifibrotische Therapie.

2 Neue Zielkriterien bei Diagnose und Therapie

2.1 PAH

Trotz aller therapeutischen Fortschritte in der PAH sind die in Studien gebrauchten Endpunkte oft unzureichend validiert. Gerade bei SSc-Patienten, die in PAH-Studien im Durchschnitt etwa 30% der Studienpopulation stellen, spricht die gegenwärtige Datenlage dafür, dass viele Endpunkte wie der 6-Minutengehtest weniger brauchbar sind als z. B. für Patienten mit idiopathischer PAH. Dies begründet sich unter anderem in krankheitsspezifischen Kofaktoren wie z. B. Beteiligung des muskuloskeletalen Systems, Gelenkkontrakturen und Lungenfibrose, die bereits eine reduzierte körperliche Belastbarkeit bedingen und damit kardiopulmonale Testergebnisse beeinflussen können. Bislang war der Rechtsherzkatheter der einzig validierte Endpunkt für klinische Studien in PAH-SSc. Daher hat sich eine Gruppe von PAH-Spezialisten gebildet (Expert Panel on outcome measures in systemic sclerosis = EPOSS), um Endpunkte zu definieren und zu validieren. Zunächst wurde in einer Delphi Studie ein Konsensus über eine Kombination von Endpunkten für klinische PAH-SSc-Studien erzielt (Tab.1), die dann in weiteren Studien bevorzugt validiert werden sollten [22]. Neben diesen momentan vorgeschlagenen Endpunkten werden sich zukünftig vielleicht auch Biomarker wie z. B. pro-brain natriuretic peptide (BNP) als brauchbare Endpunkte für Studien erweisen. Eine Validierung dieser diagnostischen Verfahren als Endpunkt in Studien bei Patienten mit PAH-SSc wird derzeit durchgeführt.

Ein weiteres Zielkriterium ist die Früherkennung der PAH durch verbesserte Screeningverfahren. Derzeit werden hauptsächlich die Echokardiographie und Lungenfunktion als Screeningverfahren eingesetzt. Diese sind zwar einfach durchführbar, aber leider oft weder spezifisch noch sehr sensitiv. Eine regelmässige Durchführung des Rechtsherzkatheters als Screeningverfahren ist wegen seiner Invasivität nicht durchführbar. Aus diesem Grund wird derzeit in einer internationalen,

multizentrischen, prospektiven Studie (DETECT= Early, Simple and Reliable Detection of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in Systemic Sclerosis) mögliche Frühmarker der PAH-SSc untersucht. Hierbei wird als Ausgangspunkt bei allen Patienten ein Rechtsherzkatheter durchgeführt. Bei Patienten ohne PAH wird dieser bei klinischen Verdacht auf PAH oder nach spätestens drei Jahren wiederholt. Parallel werden sowohl bei der Basisuntersuchung als auch in den folgenden Jahren zahlreiche weitere diagnostische Verfahren durchgeführt und abschliessend der prädiktive Wert dieser Verfahren für die Patienten ermittelt, die in den 3 Jahren nach Einschluss in die Studie eine PAH entwickelt haben. Als Vergleich dienen Patienten, die in der Studie keine PAH entwickelt haben. An der Studie nehmen auch zahlreiche Zentren aus den deutschsprachigen Ländern teil (siehe www.clinicaltrial.gov für Kontaktdaten).

2.2 Lungenfibrose

Dyspnoe als zur Diagnose führendes Symptom ist bei SSc-Patienten kein verlässliches Zeichen und tritt in vielen Fällen erst spät auf, z. T. bedingt durch die oft bereits vorbestehende reduzierte körperliche Belastbarkeit. Im Gegensatz dazu steht der dramatische Verlust der Vitalkapazität, der bei SSc-Patienten mit schwerer Lungenfibrose in den ersten 4 Jahren nach Diagnosestellung am ausgeprägtesten ist [10]. Daraus leitet sich die Forderung nach einer frühen Diagnosestellung ab. Trotz der breiten Verfügbarkeit von Lungenfunktionstests und bildgebenden Verfahren gestaltet sich dies nicht einfach. Die Messung absoluter Werte kann im Lungenfunktionstest zu falschen Interpretationen führen, da 80-120% des Vorhersagewertes eine weite Spanne für den Normalbereich darstellt. Ohne Vergleich mit dem initialen Ausgangswert oder dem Wert der letzten Untersuchung kann keine sichere Einschätzung der Lungenfunktion getroffen werden. Abhängig vom Ausgangswert kann ein FVC-Wert von 70% eine milde oder eine drastische Reduktion bedeuten. Die Einschätzung des Krankheitsstadiums mittels HRCT (high resolution computer tomography) kann sich für den Ungeübten schwierig gestalten. Insbesondere hat sich gezeigt, dass der Nachweis von Milchglass-Verdichtungen kein guter Indikator für eine bevorstehende Verschlechterung der Lungenfunktion ist. Vor diesem Hintergrund entwickelten Goh et al. ein einfaches Stagingssystem basierend auf einer Kombination von HRCT-Befunden mit Lungenfunktionstests (Fig.2), das eine gute Risikoabschätzung für SSc-Patienten mit Lungenfibrose erlaubt

und sich als Prognosealgorithmus besser als Lungenfunktionstests oder HRCT alleine bewährte [23]. Ein weiterer Pluspunkt war die praktische Anwendbarkeit, da sowohl erfahrene Ärzte als auch noch in Ausbildung befindliche Ärzte zu denselben Ergebnissen kamen.

Aufgrund des Versagens konventioneller DMARDs beinhalten neue Zielsetzungen die Forderung nach einer antifibrotischen Behandlung mit Substanzen, die auf zellulärer oder molekularer Ebene Einfluss auf profibrotische Mechanismen nehmen. Eine B-Zell-Depletion mit Rituximab könnte einen solchen Ansatz darstellen. Allerdings gibt es diesbezüglich noch keine validierten Studienergebnisse, sondern nur Einzelfallberichte [24]. Die Rolle von TNF- α (tumor necrosis factor α) wird gegenwärtig kontrovers diskutiert, daher sollten TNF-Blocker nicht zum Einsatz kommen. Eine Substanz, die Schlüsselmoleküle der Fibrose hemmt, ist der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib. Imatinib schaltet über die Blockade von c-Abl den TGF-(transforming growth factor) β -Signaltransduktionsweg und über die Hemmung der PDGF(platelet derived growth factor)-Rezeptoren zwei wichtige profibrotische Mechanismen aus. Imatinib ist zugelassen für die Behandlung Bcr-Abl-positiver chronisch-myeloischer Leukämien (CML) und gastrointestinaler Stromatumoren. Kürzliche erschienene Studien belegen eine präventive Wirkung von Imatinib in Mausmodellen von Haut-, Nieren- und Lungenfibrose. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund des Nachweises einer Reduktion der Knochenmarksfibrose bei Patienten mit CML wurde dieses Jahr ein Fallbericht über die erfolgreiche Behandlung einer Patientin mit Lungenfibrose im Rahmen einer MCTD publiziert [25]. Die Einnahme von Imatinib über 20 Wochen führte zu einer Verbesserung von NYHA IV auf NYHA II, der 6-MWD, der DLCO sowie der FVC. Nebenwirkungen traten nicht auf. Imatinib stellt somit ein mögliches zukünftiges Therapeutikum für Lungenfibrose bei SSc-Patienten dar. Zu Bedenken ist allerdings das Risiko kardiopulmonaler Nebenwirkungen bei bereits diesbezüglich vorbelasteten Patienten. Imatinib sollte daher zum jetzigen Zeitpunkt nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden, bis das Toxizitätsprofil bei SSc-Patienten etabliert ist und mehr Informationen über die Effektivität gewonnen werden konnten.

2.3 Hautfibrose

Der mRSS ist ein zur Klassifizierung sowie zur Verlaufsbeurteilung geeigneter Parameter, der ohne grossen Aufwand anwendbar ist. Problematisch ist allerdings

die interindividuelle und bei geringer Erfahrung auch die intraindividuelle Untersucherabhängigkeit sowie die möglicherweise zu geringe Sensitivität, um Änderungen im Krankheitsverlauf zuverlässig und rechtzeitig zu erfassen. Da beim Fortschreiten der Erkrankung die Hautdicke wieder abnehmen kann, erscheint der mRSS v. a. zur Beurteilung der Frühstadien der diffus-kutanen SSc geeignet. Andere prinzipiell einsetzbare Methoden zur Beurteilung der Hautdicke wie z. B. Histologie [26], Ultraschall [27] oder MRI scheitern an der Invasivität und/oder ihrer Umsetzbarkeit im klinischen Alltag. Der Forderung nach validen, reproduzierbaren, sensitiven Methoden kommen neue mechanische Instrumente nach. Bislang wurde allerdings nur das Durometer, das das Ausmass der Hautverhärtung misst, in klinischen Studien validiert [28]. Die Ergebnisse waren reproduzierbar und korrelierten gut mit dem mRSS und mit Ultraschallmessungen, erfassten im Zeitverlauf auftretenden Veränderungen und ermöglichten die Unterscheidung von betroffener und nicht betroffener Haut. Andere noch nicht validierte Messgeräte wie das Elastometer, das Twistometer oder das Cutometer unterscheiden betroffene von nicht betroffenen Arealen, allerdings ist unklar zu welchen Anteilen Hautdicke, -verhärtung und -verklebung in die Messungen eingehen und inwiefern sich diese Messmethoden somit wirklich zur Verlaufsbeurteilung eignen.

Ähnlich wie bei der Lungenfibrose muss auch bei der Hautfibrose das hauptsächliche Zielkriterium die Entwicklung von Substanzen sein, welche die in den letzten Jahren identifizierten profibrotischen Schlüsselmoleküle inhibieren. Hinsichtlich der Biologika ist jedoch die Datenlage zur Behandlung der Haut-/Systemfibrose ebenso wie bei der Lungenfibrose noch recht limitiert. Einzelfallberichte oder kleine Studien legen positive Effekte nahe, lassen aber noch keine wirkliche Beurteilung zu. Die Rolle von TNF- α ist auch in der Entstehung der Hautfibrose unklar. In vitro-Daten belegen antifibrotische Effekte für TNF- α , während in Tiermodellen eher eine profibrotische Wirkung beobachtet wurde. Dabei scheint ein entzündliches Milieu der entscheidende Faktor zu sein. Da TNF- α bislang nur in Tiermodellen untersucht wurde, in denen Entzündung ein wichtiger Pathomechanismus ist, könnte man schlussfolgern, dass in frühen Stadien der Hautfibrose bei Patienten mit diffus-kutaner SSc oder bei einer interstitiellen Lungenerkrankung mit Alveolitis TNF-Blocker einen positiven Effekt haben, wohingegen in bereits fortgeschrittenem Krankheitsstadium eine Verschlechterung der Erkrankung zu befürchten ist. Um diese Hypothese zu untermauern, bedarf es der Anwendung von TNF- α -Blockern in

entzündungsunabhängigen Tiermodellen der SSc [29]. Erste Open-label-Studien legen positive Effekte hinsichtlich Haut-/Lungenfibrose nahe [30]. Um die Wirkung letztlich sicher einschätzen zu können, bedarf es jedoch grosser, randomisierter, placebokontrollierter Studien. Eine weitere Option der zukünftigen Behandlung der (Haut-)Fibrose besteht in der „molecular targeted therapy“. Mittlerweile sind eine ganze Reihe von Schlüsselmolekülen bekannt, deren Blockade in in vitro- und/oder in vivo-Experimenten vielversprechende Ergebnisse zeigte. Dazu gehören z. B. PDGF-B, TGF- β , CTGF (connective tissue growth factor), Endothelin-1, Adenosin A2A-Rezeptoren, MCP-1 (macrophage chemoattractant protein 1), 5-HT_{2b} (5-Hydroxytryptamin/Serotonin-Rezeptor 2b), FGFR3 (fibroblast growth factor 3), HDACs (Histondeacetylasen), aber auch Kinasen wie c-Abl, Src, ROCK (Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase). Da Inhibitoren dieser Moleküle z. T. schon entwickelt und bereits für andere Indikationen zugelassen sind, besteht die Hoffnung, dass zumindest einige dieser Substanzen demnächst Eingang in klinische Studien finden.

3 Ziele für die Zukunft

Bis vor kurzem galt die SSc als eine nicht therapierbare Erkrankung. Umso erstaunlicher sind die Fortschritte, die in den letzten Jahren erzielt wurden. Die Zielsetzungen in Diagnose und Therapie sollten folgende Aspekte berücksichtigen: eine SSc-spezifische Definition und Validierung von Endpunkten, die Durchführung randomisierter, placebo-kontrollierter, multizentrischer Studien, v. a. aber auch eine intensive Grundlagenforschung zur weiteren Identifikation und Charakterisierung von Schlüsselmolekülen und Pathogenesemechanismen und deren Überprüfung in einem oder besser mehreren verschiedenen Tiermodellen vor dem Transfer in die klinische Anwendung.

Fazit für die Praxis

Für die klinischen Verlaufskontrollen von Patienten mit PAH-SSc können die Parameter der Delphi-Konsensus-Studie (Tab. 1) zur Anwendung kommen, jedoch müssen diese noch vollständig validiert werden. Für die Lungenfibrose stellt das von Goh et al. publizierte Stagingssystem im klinischen Alltag für die Prognose-Einschätzung und damit möglicherweise auch für die Feststellung der

Therapieindikation ein gut geeignetes Tool dar. Zur Beurteilung der Hautbeteiligung gilt unverändert der mRSS als Goldstandard, aber mit dem Durometer steht nun eine zweite und evtl. objektivere Beurteilungsmöglichkeit zur Verfügung. Eine wichtige Limitierung ist die Verfügbarkeit des Durometers.

Konventionelle Immunsuppressiva bringen keinen gesicherten Vorteil in der Behandlung der SSc. Effekte sind am ehesten bei sehr hohen Dosen zu erwarten, wie sie zum Beispiel bei der Stammzelltransplantation angewendet werden. Dies ist jedoch wegen der Nebenwirkungen nur für ausgesuchte Hochrisiko-Patienten geeignet. Gegenwärtige Therapiekonzepte der PAH gründen sich v. a. auf der Anwendung von Endothelinrezeptorantagonisten, Phosphodiesterasehemmer und Prostanoiden. Die Lungentransplantation stellt für individuelle Patienten als ultima ratio ebenfalls eine Therapieoption dar. In der Behandlung der Lungen- und Hautfibrose werden in Einzelfallberichten oder Pilotstudien positive Effekte für Rituximab und auch TNF-Blocker berichtet, wobei letztere kontrovers diskutiert werden und zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht zur Anwendung kommen sollten. Langfristig erscheint eine „molecular-targeted therapy“ am vielversprechendsten. Erste klinische Studien zur Evaluation von Imatinib in der Behandlung der SSc laufen bereits.

Interessenkonflikt. Oliver Distler hatte in den letzten 2 Jahren Beraterverträge oder hat Unterstützung für Forschungsvorhaben von folgenden Firmen erhalten: Actelion, Array Pharma, Encysive/Pfizer, Ergonex, NicOx, Novartis. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literaturverzeichnis

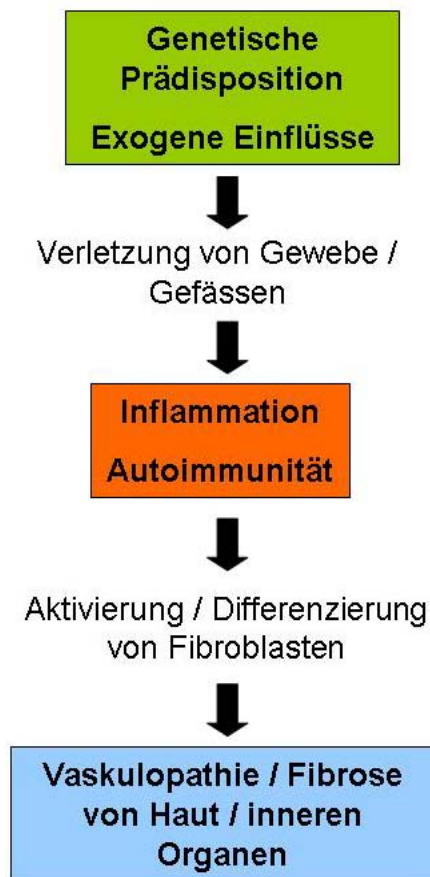
1. Steen VD, Medsger T (2007) Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 66:940-944
2. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L et al. (2005) Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 52:3792-3800
3. Galie N, Torbicki A, Barst R et al. (2004) Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 25:2243-2278
4. Stupi AM, Steen VD, Owens GR et al. (1986) Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 29:515-524
5. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL et al. (2004) Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 126:78S-92S
6. Galie N, Rubin L, Hoeper MM et al. (2008) Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 371:2093-2100
7. Benza RL, Barst RJ, Galie N et al. (2008) Sitaxentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. A 1-year, prospective, open-label observation of outcome and survival. *Chest* 134:775-782
8. Denton CP, Humbert M, Rubin L et al. (2006) Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis* 65:1336-1340
9. Steen VD, Conte C, Owens GR et al. (1994) Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 37:1283-1289
10. Steen VD (2005) The lung in systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol* 11:40-46
11. Steen VD, Lanz JK Jr, Conte C et al. (1994) Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 37:1290-296
12. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M et al. (2006) A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 25:205-212
13. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. (2006) Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 354:2655-2666.

14. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. (2007) Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 176:1026-1034
15. Schachna L, Medsger TA Jr, Dauber JH et al. (2006) Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 54:3954-3961
16. Varga D, Abraham D (2007) Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 117:557-567
17. Shand L, Lunt M, Nihtynova S et al. (2007) Relationship between changes in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis. Application of a latent linear trajectory model. *Arthritis Rheum* 56:2422-2431
18. Furst DE, Clemens PJ, Steen VC et al. (1998) The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 25:84-88
19. Passweg J, Tyndall A (2007) Autologous stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Semin Hematol* 44:278-285
20. Giordano N, Papakostas P, Lucani B et al. (2005) Serum relaxin in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 32:2164-2166
21. Mayes MD, O'Donnell D, Rothfield NF et al. (2004) Minocycline is not effective in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 50:553-557
22. Distler O, Behrens F, Pittrow D et al. (2008) Defining appropriate outcome measures in pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis: a delphi consensus study with cluster analysis. *Arthritis Rheum* 6:867-875
23. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S et al. (2008) Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1248-1254
24. McGonagle D, Tan AL, Madden J et al. (2008) Successful treatment of resistant scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatology* 47:552-553
25. Distler JHW, Manger B, Spriewald BM et al. (2008) Treatment of pulmonary fibrosis for twenty weeks with imatinib mesylate in a patient with mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 58:2538-2542
26. Verrechia F, Laboureaux J, Verola O et al. (2007) Skin involvement in scleroderma - where histological and clinical scores meet. *Rheumatology* 46: 833-841

27. Bendeck SE, Jacob HT (2007) Ultrasound as an outcome measure to assess disease activity in disorders of skin thickening: an example of the use of radiologic technique to assess skin disease (review). *Dermatol Ther* 20:86-92
28. Merkel PA, Silliman NP, Denton CP et al. (2008) Validity, reliability, and feasibility of durometer measurements of scleroderma skin disease in a multicenter treatment trial. *Arthritis Rheum* 59:699-705
29. Distler JHW, Schett G, Gay S et al. (2008) The controversial role of tumor necrosis factor alpha in fibrotic diseases. *Arthritis Rheum* 58:2228-2235
30. Antoniou KM, Mamoulaki M, Malagari K et al. (2007) Infliximab therapy in pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disease. *Clin Exp Rheumatol* 25:23-28

Tabellen / Abbildungen

Fig. 1: Pathogenese der SSc

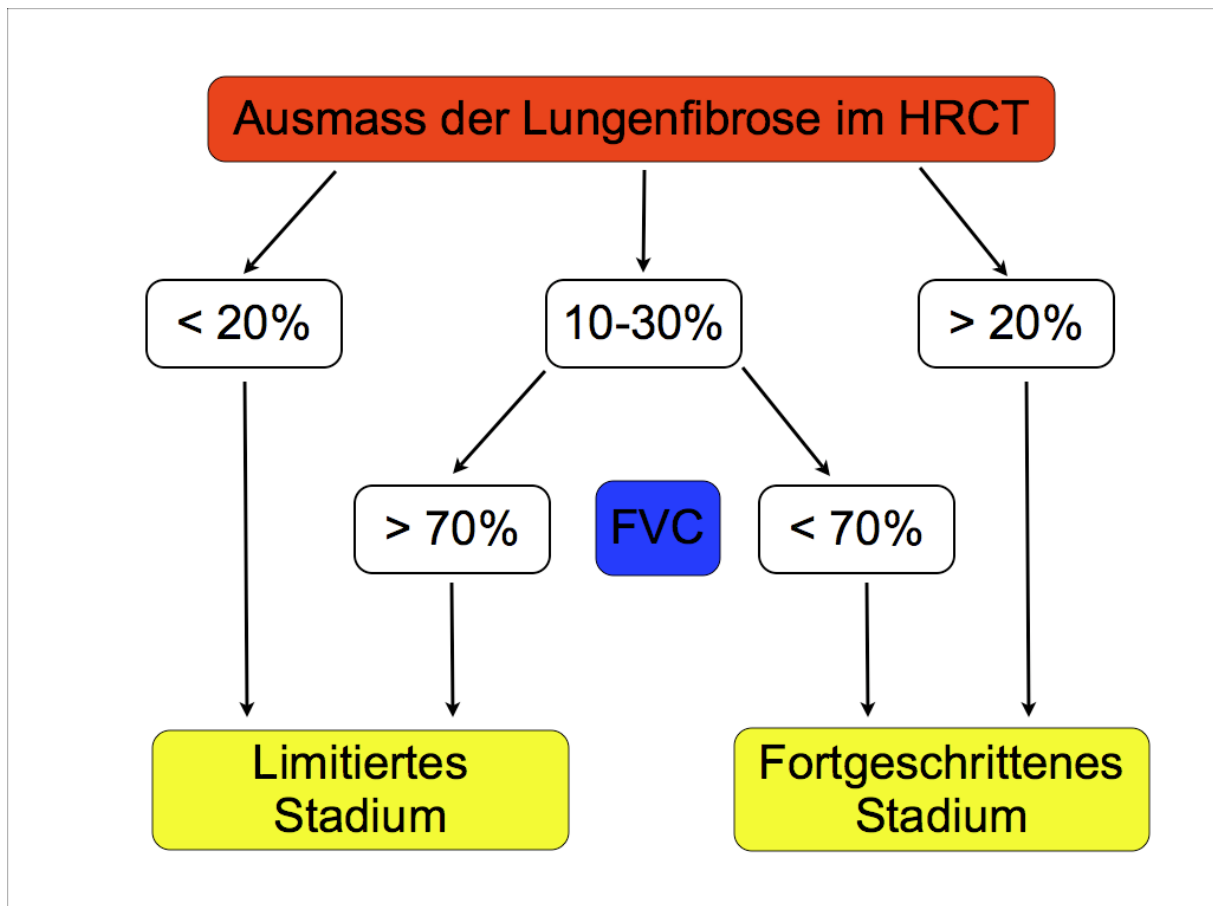


Übersicht zur Pathogenese der SSc mit farblicher Hervorhebung der Hauptmerkmale.

Tab. 1: Empfehlungen für Endpunkte in klinischen Studien mit PAH-SSc-Patienten gemäss der EPOSS-Gruppe (22)

Domänen	Tests
Lungengefässwiderstand/pulmonal-arterieller Druck	Echokardiographie, Rechtsherzkatheter
Körperliche Belastbarkeit	6-MWD (minute walk distance), O ₂ -Sättigung bei Belastung
Dyspnoe	Grad der Dyspnoe mittels visueller Analogskala
Behandlungsabbruch	Schwere und sehr schwere Nebenwirkungen
Lebensqualität/Alltagsaktivitäten	SF36 (short form), HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire disability index)
Überleben	

Fig. 2: Einteilung der Lungenfibrose bei SSc



Ein limitiertes Stadium wird definiert als <20% Lungenfibrose im HRCT, ein fortgeschrittenes Stadium >20% im HRCT. In Grenzfällen (10-30%) wird eine FVC von 70% zur weiteren Differenzierung herangezogen: FVC >70% entspricht limitiert, FVC <70% fortgeschritten [23]. Mit dieser Einteilung ist eine gute Prognoseeinschätzung möglich.